

# Internal Dosimetry of Positron Emitting Labeled Radiopharmaceuticals used in Nuclear Medicine(核医学検査における陽電子放出核種標識薬剤による内部被曝評価)

著者	Mejia Alvaro Aurelio
号	1346
発行年	1990
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/6619">http://hdl.handle.net/10097/6619</a>

氏 名	メヒア・アルバロ・アウレリオ Mejia Alvaro Aurelio
授 与 学 位	工 学 博 士
学位授与年月日	平成 3 年 3 月 28 日
学位授与の根拠法規	学位規則第 5 条第 1 項
研究科, 専攻の名称	東北大学大学院工学研究科 (博士課程) 原子核工学専攻
学 位 論 文 題 目	Internal Dosimetry of Positron Emitting Labeled Radiopharmaceuticals Used in Nuclear Medicine (核医学検査における陽電子放出核種標識薬剤による 内部被曝評価)
指 導 教 官	東北大学教授 中村 尚司
論 文 審 査 委 員	東北大学教授 中村 尚司      東北大学教授 梶山 一典 東北大学教授 武部 雅汎      東北大学助教授 伊藤 正敏

## 論 文 内 容 要 旨

### 第 1 章 序 論

サイクロトロンで製造された短寿命の陽電子放出核種で標識された放射性薬剤の、核医学検査への利用は急速に進展している。この検査のために被検者に投与された放射性薬剤による内部被曝量を評価することは、検査によって被検者が受ける利益と、内部被曝によるリスクを比較する上で重要である。

投与された放射性薬剤による人体への吸収線量を評価するためには、人体各臓器への蓄積放射エネルギーを知る必要がある。しかし多くの場合、人体内の挙動分布のデータを得ることが困難なため、動物実験で得られたデータに基づいて行われている。

本研究は、陽電子断層撮影法 (PET) の研究で用いられている陽電子放出標識薬剤のうち、これまでよく使用されている、半減期 109.8 分の  $^{18}\text{F}$  標識薬剤について内部被曝の評価を行ったものである。最もよく臨床に使われる放射性薬剤の一つである FDG (フルオロデオキシグルコース) については、8 個の臓器というほぼ完全に人で得られたデータに基づいて吸収線量を計算する。他の 3 つの放射性薬剤, FDUR (フルオロデオキシウリジン), FDOPA (フルオロドーパ), FBPA (ボロノ-フルオロ-フェニルアラニン) については、動物で得られた体内分布を人にあてはめ、また、1, 2 の臓器に対しては人間で測定したデータを用いて吸収線量を計算する。

## 第2章 陽電子断層撮影法

### 2.1 概 論

PETに用いられる方法は次のものから成る。

1. 陽電子放出核種を目的の化合物に標識し合成する。
2. 核医学検査の目的に合わせてこの標識薬剤を人体に投与する。
3. 画像処理によって、時間の関数として、陽電子放出標識薬剤の放射能体内分布を画像化する。

フッ素-18のアイソトープはサイクロトロンを使って、 $^{20}\text{Ne}(d, \alpha)^{18}\text{F}$  反応で製造される。照射後、製造されたフッ素-18 はパイプラインを通して化学実験室の“ホット-セル”に運ばれ、目的の標識薬剤 (FDG, FDUR, FDOPA, FBPA) に合成される。FDG は擬似ブドウ糖で、心臓や脳のドーパミン代謝の推定や脳腫瘍の検査などに使われる。FDOPA は擬似 L-ドーパで、脳のドーパミン代謝の定量的動態測定のため、健康な人やパーキンソン病の患者に使われる。FDUR は  $^{18}\text{F}$  で標識したピリミジンで、腫瘍の検出によく用いられている。FBPA は  $^{18}\text{F}$  で標識され、BPA の濃度を測定すると同時に悪性黒色腫 (メラノーマ) の治療に用いられる。これらの薬剤は無菌検査や毒性の検査を行ってから、その放射能がドーズキャリブレーションで測定され、計画的に被検者に静脈投与される。その後、投与された核種の人体内の放射能変化のデータは、目的の臓器に対して PET システムで連続測定される。

### 2.2 PET 測定技術

フッ素-18の崩壊によって生じた陽電子は、組織中の電子と結合して消滅し、互いに正反対の方向に511keVのエネルギーの2つの $\gamma$ 線を放出する。

PETは円形に配置された多くの検出器で構成されているが、その基本単位は同時計数回路で結ばれた180度の角度におかれた2つの検出器から成る。もし両方の検出器が、短い同時計数の分解時間 (数ナノ秒) で $\gamma$ 線を検出すれば、陽電子の消滅は2つの検出器を結ぶライン上で起きたと記録される。このような同時計数ラインが目的とする身体の断面にそって、そのまわりを一回転すれば、放射能分布の投影図が得られる。調べる身体の断面の放射能分布は、0度から180度の方向で測定された投影図から再構成される。

放射能分布の投影図の形で得られた測定データは、X線CTで用いられている方法と同様にして断面の放射能分布の画像におきかえられる。この断面の画像データつまり画素 (pixel) に含まれるカウント数 (cps/pixel) から、人体断面の体積当りの放射能 ( $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ ) を求めることができる。PETの画像データ (cps/pixel) から放射能 ( $\mu\text{Ci}/\text{cm}^3$ ) に変換する計数は、PETシステムと陽電子放出標準線源 (通常、円形ファントムに入れられた均一な放射能の溶液) を用いて測定で得られる。この溶液の放射能は、この溶液から一定量の試料を取りだし、それをあらかじめ校正されているウェルカウンタで同時に測定することによって求められる。

正確な定量データを得るために、得られたデータにさらに別の補正をする必要がある。これらの補正のうち、目的とする臓器内部での $\gamma$ 線の自己吸収の補正は、測定や計算によって得られた吸収補正計数を用いて行った。部分容積効果は、PETシステムの空間分解能に限度があるため、目的

とする臓器のカウント数に別の臓器特に血液からの寄与が混じってしまう現象である。例えば、心壁の場合、比較的厚い心筋のカウント数から心壁全体のカウント数を推定することによって部分容積効果をできるだけ最小にした。デッドタイムの補正、ランダムコインシデンスや散乱放射線による計数の除去、崩壊補正はコンピュータによって補正した。

### 第3章 検出系

本研究には、ECATIIとPT-931の2つのPETシステムを用いた。ECATIIは1度に1断面、PT-931は1度に7断面の画像データが得られる。このシステムの空間分離能、感度、計数直線性、空間一様性についてチェックした。この他に、血液や尿の放射能測定およびPET変換係数の測定用として、NaI(Tl)ウェルカウンタ及び投与する標識薬剤の放射能を測定するキュリーメータを使用した。また膀胱中の放射能を経時測定するために、小型のCsI(Tl)シンチレータを鉛コリメータの中に入れ膀胱の真上に設置し、PET検査中の放射能時間変化を6秒ごとに測定した。

### 第4章 体内吸収線量の評価法

#### 4.1 吸収線量の計算方法

この研究で用いた吸収線量の計算方法はMIRD法(Medical Internal Radiation Dose)である。これは放射性物質が沈着した臓器や領域(線源器官)があると仮定し、臓器内で放射性崩壊することにより、その臓器自身やそのまわりの臓器(標的器官)がうけた放射線被曝による吸収線量を求めるものである。

すなわち吸収線量Dは

$$D_k = \sum_h \tilde{A}_h \cdot S(r_k \leftarrow r_h)$$

で与えられ、 $\tilde{A}_h$ は線源器官hの蓄積放射能で、 $S(r_k \leftarrow r_h)$ は単位蓄積放射能当りの標的器官kでの吸収線量である。S値の数値はさまざまな線源-標的器官、さまざまな年齢、核医学で用いられる数多くの放射性薬剤について表にまとめられている。表にない残りの臓器(線源器官を除く身体全体)から各標的器官へのS値については、様々な式を用いて計算した。

#### 4.2 臓器蓄積放射能の算定方法

##### A. 人で測定された臓器の時間-放射能曲線による蓄積放射能の決定

この時間-放射能曲線による方法はFDGの投与に対しては、脳、心臓、腎臓、肝臓、肺、脾臓、脾臓について、FDOPAに対しては脳について適用した。

測定された時間-放射能データは2つの指数関数の和として表わし、最小二乗法でフィッティングして、生物学的排泄率係数を求めた。蓄積放射能はこれを積分することによって求めた。

##### B. 動物の放射能分布データから人に換算した蓄積放射能の計算

1半減期程度の時間内に、数点の動物臓器内放射能分布のデータが得られていれば、残留時間の概念を用いて蓄積放射能が計算できる。残留時間は、臓器内放射能分布データを最小二乗法を用いて、前と同じく2つの指数関数の和でフィッティングすることによって生物学的排泄率係数を求め、

それを用いて算定できる。この方法はFDOPA、FBPAの蓄積放射能の計算に使った。

臓器の分布データが少ないうち、断片的にしかないときは、その測定値を投与した放射能の臓器へのとり込み量とし、生物学的半減期は無限大として算定する。この方法による吸収線量は生物学的な排出を無視しているため過大評価となる。この方法はFDURで用いた。

#### C. 膀胱内の蓄積放射能

この放射能時間分布曲線を、投与後1時間または2時間後に排尿した時の尿中の全放射能を、ウェルカウンタで測定して求めた放射能の値に規格化することによって、FDGの膀胱中の蓄積放射能を計算した。

その他の化合物の蓄積放射能は腎臓-膀胱モデルを用いて計算した。

#### D. 残りの組織の蓄積放射能

投与された放射性薬剤はいろいろな線源器官に蓄積するが、大半は残りの組織に分布している。従って残りの組織も1つの重要な線源器官と考えられる。残りの組織の蓄積放射能は、全身の蓄積放射能からそれぞれの線源器官 $\tilde{A}_{hi}$ の蓄積放射能をすべて引いて得られる。

## 第5章 本研究対象と方法

### 5.1 臓器内放射能分布

ダイナミックPETのスキューン（通常5分間ずつ）によって時間-放射能曲線を測定した。関心領域をコンピュータで再構成された画像上にセッティングし、その平均の[cps/pixel]を求め、それに変換係数をかけることによって[MBq/g]を求めた。ここでは放射能は臓器内では均一分布と仮定したので、臓器内の全放射能は平均の放射能濃度[MBq/g]に臓器の質量をかけて得られる。

FDGについては年齢23才から60才までの18人の被検者に対し、7臓器（肺、脳、心臓、肝臓、脾臓、膵臓、腎臓）について31個のPETによる放射能分布のデータを得た。FDOPAに対しては脳についてのみ人間のPETデータが得られた。FDOPAとFBPAの臓器内分布のデータはマウスを用いて測定した。投与後一定時間後に次々と殺して、各臓器の放射能をウェルカウンタで測定し、放射能分布の時間経過を求めた。FDURの臓器内分布のデータは犬を用いて求めた。犬は2匹しか入手できなかったため、投与1時間後及び2時間後に殺して放射能をウェルカウンタで測定した。

膀胱の放射能分布は、人間に対してFDOPA、FDG、FDUR投与後のデータをCsIシンチレータを用いて測定した。

### 5.2 蓄積放射能及び吸収線量の計算

第4章に述べた方法に基づいて解析を行った。ただしFDGは投与後1時間以上にわたって脳と心臓に蓄積するので、第4章に述べた指数関数モデルではフィッティングができない。ここではソコロフの3コンパートメントモデルにより、血液データと組合せたフィッティングを行って蓄積放射能を評価した。

またMIRD法で得られた各臓器の吸収線量から実効線量当量を評価した。

## 第 6 章 結 果

本研究の結果をまとめている。第 1 図に得られた結果の例として、FDG の人間の各臓器に対する放射能分布の PET による測定データを示す。FDG は脳と心臓に蓄積し、他の臓器からは急速に排泄されていることが分る。

第 2 図に FDOPA の人間の脳に対する放射能分布の測定データを示す。FDG と違って脳への蓄積は短時間で終わっている。第 3 図に FDOPA, FDG, FDUR 投与後の人間の膀胱中の放射能分布のデータを示す。

人間及び動物の測定データから、これらの 4 種の標識薬剤の投与後の臓器内取込分布、線源臓器内の蓄積放射能、標的臓器の吸収線量および、全身に対する実効線量当量が算定できた。第 1 表に 4 種の標識薬剤に対してえた、決定臓器に対する吸収線量と、全身に対する実効線量当量の値を示す。

## 第 7 章 検 討

第 6 章で得た結果から、次のことが結論される。

- 1) 日本の成人について FDG, FDOPA, FDUR, FBPA の静脈投与による吸収線量を評価できた。
- 2)  $^{18}\text{F}$  で標識された薬剤によって最も高い線量をうける器官は膀胱壁である。
- 3) FDG の吸収線量は多くの線源器官が人で得られ、人での評価ができた。またいくつかのデータは他の研究者によるデータとよく一致し、これにより、吸収線量のより正確な評価を与えることができた。
- 4) この研究の結果、実効線量当量は 185MBq (5mCi) 投与した場合、FDG, FDOPA, FDUR, FBPA に対し各々 4.4, 4.8, 6.1, 7.3 mSv である。
- 5) FDUR と FBPA の静脈投与に対する吸収線量はこの研究で始めて調べられた。

## 第 8 章 総 括

本章は、本論文の第 4 章から第 7 章で得られた結果を総括したものである。

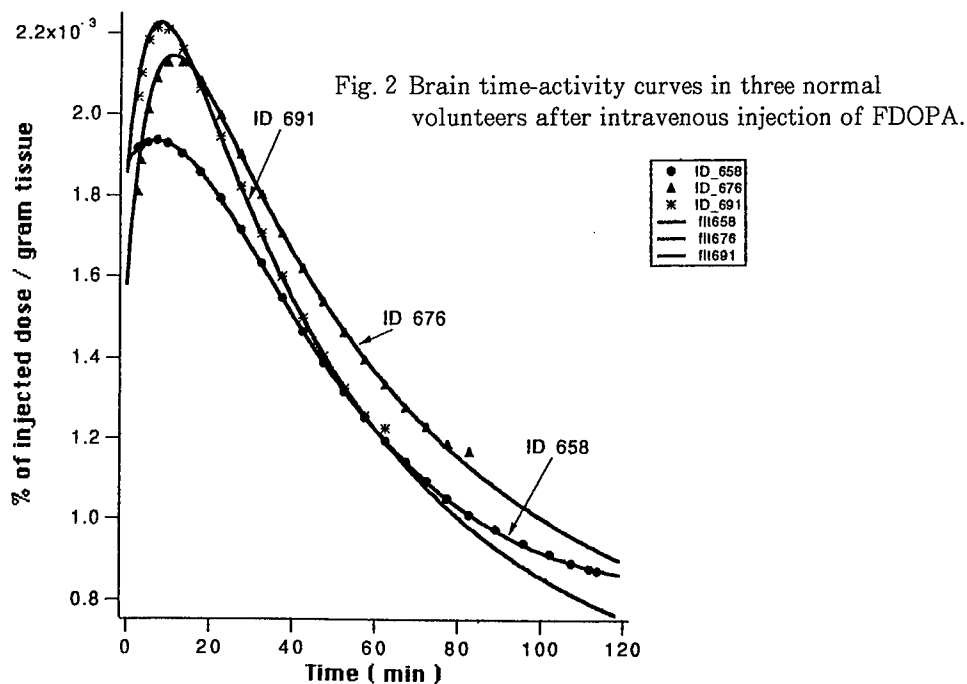
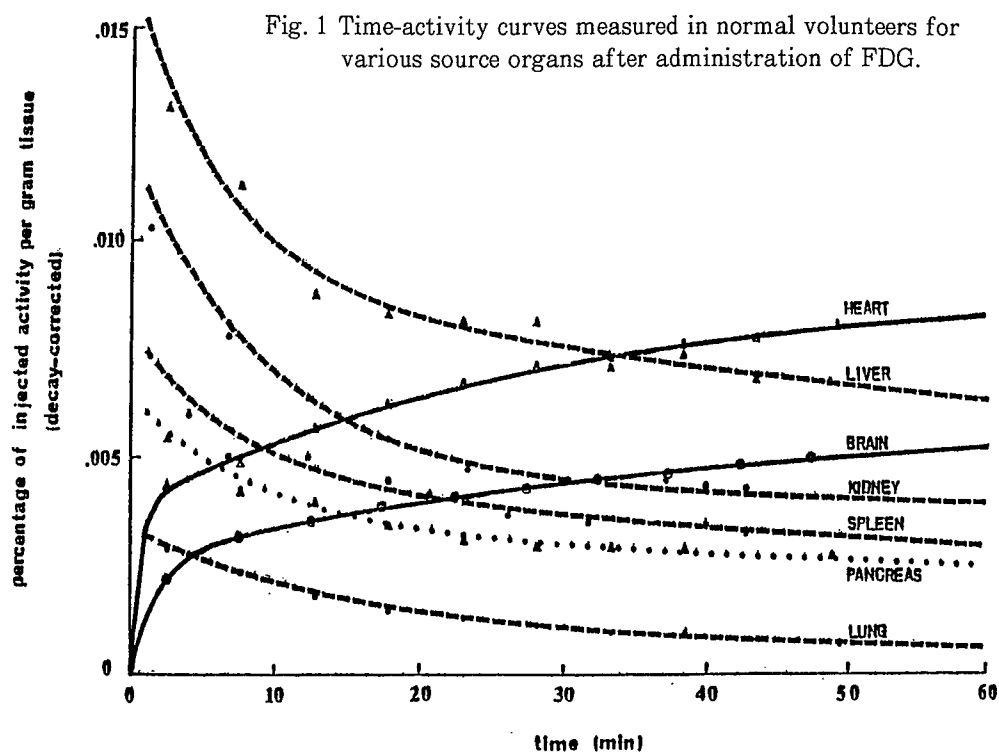


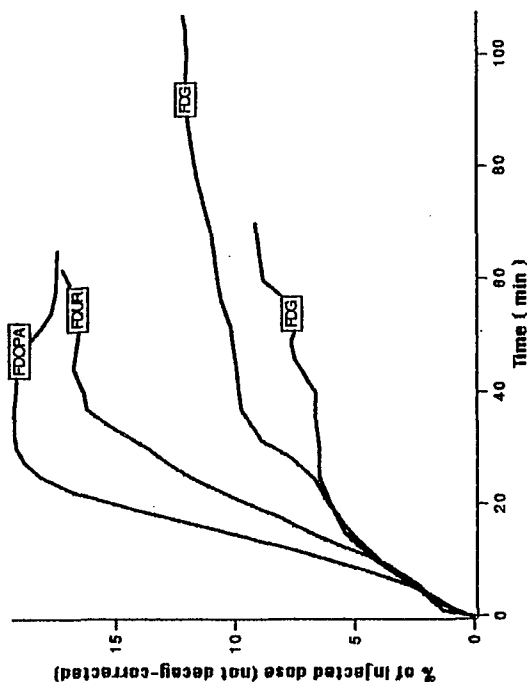
Table 1. Radiation Absorbed Dose Estimate Per Millicurie of Administered  $^{18}\text{F}$  Labeled Radiopharmaceutical for Adult Japanese.

Radiopharmaceutical	Critical Organs	Absorbed Dose (mrad/mCi) <sup>†</sup>	Effective Dose Equivalent (mSv/MBq)
$^{18}\text{F}$ -FDG	Bladder wall*	0.454 (0.123)	0.024
	Brain*	0.108 (0.029)	
	Heart*	0.166 (0.045)	
	Kidneys*	0.112 (0.030)	
$^{18}\text{F}$ -FDOPA	Bladder wall*	0.797 (0.215)	0.026
	Kidneys	0.329 (0.089)	
	Pancreas	0.110 (0.030)	
$^{18}\text{F}$ -FduR	Bladder wall*	1.012 (0.273)	0.033
	Small intestine	0.106 (0.028)	
	Kidneys	0.267 (0.072)	
	Uterus	0.107 (0.029)	
$^{18}\text{F}$ -FBPA	Bladder wall	1.078 (0.291)	0.039
	LLI wall	0.129 (0.035)	
	Kidneys	0.234 (0.063)	
	Pancreas	0.156 (0.042)	

\*determined from measurements in man.

<sup>†</sup>Values in parentheses are expressed in mGy/MBq

Fig. 3 Bladder time-activity curves measured in man for FDOPA, FduR and FDG.





## 審 査 結 果 の 要 旨

サイクロトロンで製造された短寿命の陽電子放出核種で標識された放射性薬剤の核医学検査への利用は急速に進展している。この検査のために被検者に投与された放射性薬剤による内部被曝線量を評価することは、検査によって被検者が受ける利益と内部被曝によるリスクを比較する上で重要である。

本研究は、現在陽電子断層撮影（PET）検査でよく用いられている $^{18}\text{F}$  標識薬剤として $^{18}\text{F}$ FDG（フルオロデオキシグルコース）、 $^{18}\text{F}$ DOPA（フルオロドーパ）、 $^{18}\text{F}$ DUR（フルオロデオキシウリジン）の3種類及び最近新しく開発された $^{18}\text{F}$ BPA（ボロノフルオロフェニルアラニン）の計4種の化合物に対して人体内臓器の蓄積放射能分布を測定し、人間のデータが得られない時は動物に対する測定データを加えて内部被曝線量評価を行ったものである。本論文は、その成果をまとめたもので全編8章よりなる。

第1章は序論であり、本研究の背景を述べている。

第2章ではPET検査法について、本研究に使用した $^{18}\text{F}$  標識薬剤の合成法、PETの原理、画像合成法、放射能定量化、定量化に伴う誤差、各種補正因子について詳細に論じている。

第3章では、本研究に使用したPETシステムの構成と放射能定量化に用いた他の検出器および膀胱の放射能時間変化の測定に用いた検出器について詳細に論じている。

第4章では、各臓器の蓄積放射能分布から、人体各臓器及び全身の吸収線量を求める計算法について詳しく論じ、さらに前章の検出器で得られた各臓器の放射能の限られた時間分布のデータから、線量評価に必要な全臓器の蓄積放射能を評価する様々な計算法を述べている。これは一つの研究成果である。

第5章では、 $^{18}\text{F}$ FDGは人間、 $^{18}\text{F}$ DOPAは人間とマウス、 $^{18}\text{F}$ DURは人間と犬、 $^{18}\text{F}$ BPAはマウスを用いた放射能の時間分布の測定方法を具体的に述べ、前章に示す計算式を用いた解析について論じている。

第6章と第7章は本研究の中心で、第6章に結果を、第7章に得られた結果についての検討を行っている。 $^{18}\text{F}$ FDG、 $^{18}\text{F}$ DOPAについては、これまで人間に対するデータのほとんどなかった臓器蓄積放射能分布を初めて得ており、被曝線量評価の精度を向上させている。また、 $^{18}\text{F}$ DUR、 $^{18}\text{F}$ BPAに対する蓄積放射能分布と吸収線量の結果は、本研究により初めて明らかにしている。これらは有用な知見である。

第8章は結論である。

以上、要するに本論文は、核医学検査に広く用いられている $^{18}\text{F}$  標識薬剤の人体投与による内部被曝評価を行い、具体的な数値を明らかにしたもので、原子核工学、保健物理学の発展に寄与するところが少なくない。

よって、本論文は工学博士の学位論文として合格と認める。